

# 構造異型を加味した子宮内膜細胞診の診断法

則松 良明

愛媛県立医療技術大学紀要 第8巻 第1号抜粋

2011年12月



## 構造異型を加味した子宮内膜細胞診の診断法

則松 良明\*

### Diagnostic Criteria Based on the Structural Abnormality of the Endometrial Cytology

Yoshiaki Norimatsu

Key Words : 子宮内膜細胞診, 子宮内膜増殖症, 子宮体癌, 構造異型, 診断法

#### はじめに

日本において、1987年、老人保健法の施行により子宮体癌検診が導入されて以来、子宮内膜細胞診は子宮体部(内膜)病変の発見において、最初に施行される検査法であり、組織生検法に比べ、侵襲が少なく簡便、繰り返しの検査が可能であるなどの利点がある。その子宮内膜細胞診の最大の目的は子宮内膜癌の早期発見であり、そのスクリーニングのために最も広く使用されている<sup>1)</sup>。また、子宮体癌の発生は30年間、毎年増加し続け、1983年の10%台から2007年には50%に達した<sup>2)</sup>。したがって、近年増加傾向にある子宮内膜癌を確実に診断することは極めて重要であり、同時に、それらの前駆病変あるいは前癌病変としても位置付けられている子宮内膜増殖症ならびに子宮内膜異型増殖症<sup>3-6)</sup>を診断することも要求される。そのためにも精度のよい診断方法の策定は必須である。

#### I. 子宮内膜における細胞診断のアプローチ

子宮内膜増殖症は細胞異型がなく、子宮内膜異型増殖症および高分化型類内膜腺癌は、多くの場合、細胞異型に乏しく、また背景に子宮内膜増殖症を合併していることが多いために<sup>7)</sup>、付随する子宮内膜増殖症部分から細胞が採取されると判定が難しい。また、子宮内膜異型増殖症と高分化型類内膜腺癌の鑑別点は間質浸潤の有無であり、概念上の上皮内腺癌は子宮内膜異型増殖症と組織診断されることから<sup>8-10)</sup>、細胞個々の像のみで鑑別するのはおのずと限界がある。さらに、陰性か疑陽性かの境界領域も、基本的に細胞異型での区別は不可能である。以上の点から、核異型所見のみではなく、病理組織構築の特徴的所見を考慮して、それらを反映すると予想される種々の細胞構築-細胞集塊を重要視して判定を行

うことは、極めて意義が深いことと思われる<sup>11,12)</sup>。さらに、内膜細胞診の診断では、現行の標準的標本作製法である直接塗抹法で作製された標本での採取材料は内膜採取器具でスライドガラスへ直接、塗られるため、細胞にアーティファクトが加わり、同じ病変でも患者によって細胞集塊の大きさ・量・種類に差があり一定でない。そのため診断精度向上には、異常細胞集塊の出現頻度・出現数の把握が必要である<sup>12-15)</sup>。

#### II. 組織構築を反映した細胞構築(細胞集塊)所見

病理組織学的に生理的子宮内膜腺(増殖期・分泌期)は基本的に単一腺管よりなり分岐しない。また腺管の間には豊富な間質細胞が見られる。子宮内膜腺は病変の異型性が増すほど不規則多分岐性増殖、腺構造の密度を増す。内膜増殖症以上の病変になると、腺構造の異型として、腺増殖・腺の密集・腺異常増殖・形態不正・back to back・腺管外分岐増殖・腺管内乳頭状増殖などが出現する。細胞異型として、細胞および核の大小不同・クロマチン異常・核小体腫大・異常核分裂像などが見られる<sup>8-10)</sup>。

以下に筆者が日常の細胞診断に使用している組織構築を反映した細胞構築(細胞集塊)所見<sup>12-15)</sup>を述べる。

##### a. 土管・シート状集塊(図1)

正常周期性内膜である増殖期内膜では、内膜腺の管腔は狭く、直線状で極性の揃ったほぼ同じ幅の内膜腺管の配列が見られる(図1A)。それら組織構築を反映する細胞集塊は、組織様大型集塊(図1B)の場合、内膜間質細胞および被覆細胞より単一腺管状の体内膜腺が突出している。これらの腺管がちぎれると土管状腺管集塊(図1C)が見られ、さらにそれらが開いたものがシート状集塊(図1D)となるものと推定される。それらの腺の周囲に内膜間質細胞の付着を認める。また表層被覆上皮もシート状を示す。

\*愛媛県立医療技術大学保健学部臨床検査学科

#### b. 拡張・分岐集塊 (図2)

子宮内膜増殖症の組織像では、主に間質への芽出・分枝状発育を示し、腺がより複雑に増生する(図2A)。それらを反映する細胞集塊は組織様大型集塊(図2B)の場合やそれらの腺管がちぎれた場合(図2C)もともに管状腺管の途中や端で不規則な腺の拡張(腺管の最大幅が最小幅の2倍以上)や分岐が見られ、集塊周囲に内膜間質細胞の付着(矢印)を認める(図2D)。腺管の幅について、最大幅が最小幅の1.5倍から2倍以上ある集塊は腺管が細くとも、チェックする必要がある。

#### c. 乳頭-管状集塊, 不整形突出集塊 (図3, 4)

高分化型類内膜腺癌の組織像では多数の腺管の増生を認め、著明な乳頭状構造(図3A)、腺の分岐・癒合が著しいback to back構造や篩状構造(図3B)が見られる。それらを反映する組織様大型集塊(図3C, D)は、子宮内膜増殖症や子宮内膜異型増殖症に比べ、腺がより細く分岐・癒合し、多くの腺腔を認める乳頭-管状集塊として見られる。

乳頭-管状集塊は、内膜腺の不規則な乳頭状の分岐や突出がみられ(図4A)、腺の周囲には内膜間質細胞の付着を認めない(図4B)。乳頭状構造は複雑になり、融合したとき、多数の腺腔を形成してback to back様構造や篩状様構造が認められる(図4C)。対物20倍視野中で、腺腔を21個以上認める場合、類内膜腺癌を示唆する<sup>21)</sup>。不整形突出集塊は集塊辺縁より小突起状の突出が見られるもので、細胞質辺縁を明瞭に追うことができる(辺縁の細胞に崩れがない;図4D)。

### Ⅲ. 病変の鑑別診断に有用な細胞学的特徴<sup>12-15)</sup>

子宮内膜塗抹標本において、正常増殖期内膜・子宮内膜増殖症・子宮内膜異型増殖症・高分化型子宮類内膜腺癌の鑑別診断に有用な細胞学的特徴を下記に述べる。

(a) 正常増殖期内膜は、異常細胞集塊は認識されず、「管状・シート状集塊」が主体に認められる(図1)。

(b) 子宮内膜増殖症において、正常細胞集塊と異常細胞集塊は混合され観察され、「拡張・分岐集塊」が主体に認められる(図2)。

(c) 子宮内膜異型増殖症において、正常細胞集塊と異常細胞集塊は混合され観察され、「拡張・分岐集塊」(図5A)と「不整形突出集塊」(図5B)の2細胞集塊パターンが観察される。子宮内膜異型増殖症では内膜腺は不整で密度は高く、内腔への突出、核の多層化、さらに核異型(腫大、円形化、核小体の肥大など)がみられるが、まだ既存の間質が残っている(図5C, D)。それらの組織像を反映して、「拡張・分岐集塊」や「不整形突出集塊」が出現すると考える。

(d) 高分化型子宮類内膜腺癌において、正常細胞集塊はほとんど認識されず、「乳頭-管状集塊」および「不

整形突出集塊」が有意に認められる(図3, 4)。

(e) 細胞集塊辺縁での間質細胞の付着の有無の認識は、子宮内膜増殖症と高分化型子宮類内膜腺癌の鑑別の重要な所見である。このことについて、筆者は「拡張・分岐集塊」(図6A)と「乳頭-管状集塊」(図6C)における細胞集塊からセルブロック標本を作製し、組織として観察を行った。その結果、前者は間質への芽出、分枝状構造を有し、子宮内膜増殖症の像を示した(図6B)。後者は乳頭状構造とback to back構造を有し、類内膜腺癌の像を示した(図6D)。「拡張・分岐集塊」と「乳頭-管状集塊」の違いに関して、前者は集塊の辺縁に間質細胞の付着が認められ、後者は集塊辺縁に間質細胞の付着が認められなかった。さらに「拡張・分岐集塊」の内部は空洞(腔状)所見であり、「乳頭-管状集塊」では細い血管結合組織が認められた。それらのことより、もし異常細胞集塊辺縁に間質細胞の付着を伴うならば、集塊の内部は腔状であると認識され、子宮内膜増殖症病変であると推定される。一方、細胞集塊辺縁に間質細胞の付着が認められない場合、集塊の内部は細い血管結合組織の存在が認識され、類内膜腺癌が推定される(図7)。したがって、筆者は、細胞集塊辺縁での間質細胞の付着の有無の認識は、子宮内膜増殖症と類内膜腺癌の鑑別の重要な所見であると考えている。

### Ⅳ. 異常細胞集塊の定性的診断法<sup>12-15)</sup>

まず大事なことは、対物4倍での低倍率で全体像を観察し、腺管集塊一つ一つの形状を対物10倍、20倍、40倍を使用して把握していくことである。正常周期性内膜由来の集塊は、多少の蛇行が加わっても集塊(腺管)の幅がほぼ均等であり、かつその周囲に内膜間質細胞の付着を伴っている(図1)。一方、不規則な拡張・突出・分枝(図2)・乳頭状増殖・腺腔の密集(図3)などの構造はいずれも集塊(腺管)の幅が不均等であり、異常細胞集塊として認識される。これら異常集塊がある程度以上の数ないし頻度で出現している場合には、子宮内膜増殖症以上の病変を推定する根拠となりうる。また、異常細胞集塊の周囲に内膜間質細胞の付着を認める場合には、集塊の内側が腔状で、腺管が内膜間質側へ芽出・分枝状発育(図7B)をしていることを示しており、これも内膜増殖症以上の推定根拠の一つとなりうる。一方、周囲に内膜間質細胞の付着を認めない異常細胞集塊は、内側に間質を含有し、乳頭状発育(図7A)を示唆するものと判断できる。本所見が目立つ場合には類内膜腺癌が推定される。さらに、上皮集塊中に見られる複数の腺腔の存在は、腺管構造の複雑性(不規則多分岐・癒合)の度合いを表しており、多数認められる場合には類内膜腺癌の判定根拠になる。筆者は対物20倍視野中21個以上を目安としている。

## V. 異常細胞集塊の定量的診断法<sup>12-15)</sup>

異常細胞集塊を認めた場合には、その絶対数と標本内の集塊全体における出現頻度の把握が診断上極めて重要である。筆者は日常の診断に際し、判定票(表1)を使用し、異常な集塊であればその種類を判定し、出現頻度や出現数等を計数し、判断を行っている。筆者の検討結果からは、異常細胞集塊の比率が20%以上の場合は子宮内膜増殖症以上の病変が、70%以上の場合は類内膜腺癌が存在する可能性が高い。清水らは、異常細胞集塊が10個以上かつ出現率10%以上の場合には子宮内膜増殖症以上の病変を、10個以上かつ出現率50%以上の場合には子宮内膜異型増殖症以上の病変を、さらに出現率70%以上の場合には類内膜腺癌を疑うと報告しており<sup>16)</sup>、出現率だけではなく、出現数も加味することによって診断により客観性を持たせ、精度の向上を果たしている。なお、施設により採取方法や検体処理法の違いがあることから、出現率や個数に関して数値を設定する場合には、組織診断との対比によって施設独自の基準の設定が必要である。

## VI. 子宮内膜細胞診の結果報告

以上のような過程を経た細胞観察による結果の判定は、診断不適、陰性、疑陽性、陽性のみとするか、クラス分類を付記する施設もあるが、筆者は、細胞診断に加えて推定疾患を明らかにし、その結果を臨床的な取扱いに反映させることが望ましいと考えている。すなわち、子宮内膜増殖症および子宮内膜異型増殖症が推定される場合には一括して疑陽性判定を行い、同時に推定疾患と所見も記載している。異常細胞集塊出現率が20%以上など疑陽性判定以上の場合には原則的に組織生検を施行し診断を確認するとともに、子宮内膜増殖症か子宮内膜異型増殖症が疑われる症例では3か月後に細胞診の再検を行っている。また、内膜上皮細胞集塊が10個未満の場合には、組織様大型集塊が存在する場合などを除き、原則として検体不適として期間を置いての再検の実施を依頼している。

## VII. 構造異型を加味した子宮内膜細胞診の成績

以上の方法を用いて、1993年12月から2000年5月までの期間に子宮内膜細胞診を施行した5536例のうち、判定不能例は203例(3.7%)、疑陽性以上と判定された症例は147例(2.6%)であった。このうち細胞診陽性と判定されたものは54例で、組織診では全例に子宮体癌が確認された。細胞診が疑陽性と判定された93例中74例(79.6%)には子宮内膜増殖症が認められた。残りの12例(12.9%)が非増殖性病変、7例(7.5%)が類内膜腺癌であった<sup>17)</sup>。吉田ら<sup>18)</sup>は2004年度に細胞診-疑陽性とした中で、組織診断と不一致であった78例を対象とし、われわれの診断

方法を用いて再診断した。その内訳は56例が組織診-良性内膜、22例が組織診-類内膜腺癌であった。その結果、前者は43例(76.8%)が陰性に、後者は15例(68.2%)が陽性(類内膜腺癌)に再診断された。また及川ら<sup>19)</sup>も同様な検討を行い、細胞診-疑陽性とし、組織診断が非増殖症内膜であった67例中47例(70.1%)が陰性と診断可能であり、両者ともに、各病変に出現する特徴的な細胞像の把握およびそれらの数的把握は診断精度の向上に有効であると報告している。

## おわりに

以上、子宮内膜細胞診の診断精度向上のための工夫について述べた。診断方法について、われわれは、細胞集塊の構築に関する評価を加味し、さらにそれらの数的把握を行う細胞判定方法は必須であり、この手法に習熟することが正診率を向上させると考えている。

## 引用文献

- 1) Nakagawa-Okamura, C., Sato, S., Tsuji, I. et al. (2002): Effectiveness of mass screening for endometrial cancer. *Acta Cytol*, 46, 277-283.
- 2) 婦人科腫瘍委員会報告. (2007): 子宮頸癌, 体癌, 卵巣腫瘍患者年報. *日産婦誌*, 61:913-995.
- 3) Wentz, W.B. (1974): Progestin therapy in endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*, 2, 362-367.
- 4) Gusberg, S.B., Kaplan, A.L. (1963): Precursors of corpus cancer: IV. adenomatous hyperplasia as stage 0 carcinoma of the endometrium. *Am J Obstet*, 87, 662-678.
- 5) Kurman, R.J., Norris, H.J. (1982): Endometrial neoplasia, hyperplasia and carcinoma. In *Pathology of the Female Genital Tract*, 2nd edition, In: Blaustein A, p.311-351, New York, Springer Verlag.
- 6) Tavassoli, F., Kraus, F.T. (1978): Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Am J Clin Pathol*, 70, 770-779.
- 7) 佐藤倫也, 上坊敏子, 今井愛ほか. (1998): 子宮内膜増殖症の細胞所見とその臨床的背景. *日臨細胞誌*, 37, 637-642.
- 8) 日本産婦人科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編. (1996): 子宮体癌取扱い規約改定, 第2版, 東京, 金原出版.
- 9) 森谷卓也. (1993): 2. 子宮内膜-異型増殖症と内膜癌の鑑別点-1. 病理医の立場から-. *日・婦人科病理・コルポ誌*, 11, 140~146.
- 10) 森谷卓也, 真鍋俊明. (1994): 特集/形態学者から

みた「早期間質浸潤」の問題点 子宮体部. 産婦人科の世界, 33, 281-286.

- 11) 石井保吉, 藤井雅彦, 佐久間市郎ほか. (1991): 内膜細胞診における腺腫性増殖症およびG 1 腺癌の判定基準について (第2報) -細胞集塊の構造異型を中心に-. 日臨細胞誌, 30, 1043-1049.
- 12) 則松良明, 香田浩美, 浜崎周次ほか. (1995): 子宮内膜細胞診における正常内膜, 腺腫性増殖症, 高分化型腺癌の細胞学的検討-細胞集塊形態の比較を中心に-. 日臨細胞誌, 34, 439-448.
- 13) 則松良明, 森谷卓也, 香田浩美ほか. (1998): 子宮増殖症および類内膜腺癌 grade-1 の細胞像に関する検討-細胞集塊の形態異常を中心に-. 日臨細胞誌, 37, 650-659.
- 14) 則松良明, 森谷卓也, 香田浩美ほか. (2000): 分化型類内膜腺癌の細胞像に関する検討-腺密集増殖集塊について-. 日臨細胞誌39, : 389-395.
- 15) Norimatsu, Y., Shimizu, K., Kobayashi, T.K. et al. (2006): Cellular features of endometrial hyperplasia and well differentiated adenocarcinoma using the Endocyte sampler : Diagnostic criteria based on the cytoarchitecture of tissue fragments. Cancer, 108, 77-85.
- 16) 清水恵子, 小椋聖子, 小林八郎・ほか. (2002): 子宮内膜細胞診疑陽性例の検討-構造異型を加味した判定基準を主体に-. 日臨細胞誌, 41, 89~94.
- 17) 則松良明, 森谷卓也. (2002): 子宮内膜増殖症と非増殖症良性内膜にみられる細胞像の鑑別は可能か? 日臨細胞誌, 41, 313~320.
- 18) 吉田志緒子, 楠奈々子, 則松良明・ほか. (2008): 子宮内膜増細胞診判定基準の検討. 日臨細胞誌, 43, 227-235.
- 19) 及川洋恵, 則松良明, 鷲尾尚子・ほか. (2010): 子宮内膜細胞診はどこまで組織所見を捉えられるか -細胞像から組織構築を掴む-. 日臨細胞誌, 49, 297-305.

定性的診断法として1) 集塊幅の均等・不均等, 2) 集塊周囲への間質細胞の付着の有無, 3) 集塊中腺腔数21個以上の有無を目安に, 集塊の幅が均等で間質細胞が付着していれば正常内膜, 集塊の幅が不均等で間質細胞が付着していれば内膜増殖症, 集塊の幅が不均等で間質細胞の付着がない, または腺腔が21個以上ある場合は癌と考える。定量的診断法は異常細胞集塊の出現頻度が20%以上の場合は子宮内膜増殖症以上の病変が, 70%以上では類内膜腺癌が存在すると考える。

---

## 要 旨

日本において増加の一途をたどる子宮内膜癌やそれらの前癌病変である子宮内膜 (異型) 増殖症を確実に診断することは極めて重要であり, そのためにも精度のよい診断方法の策定は必須である。子宮内膜 (異型) 増殖症は細胞異型がなく, 高分化型類内膜腺癌は多くの場合細胞異型に乏しいため, 細胞個々の像のみでの診断は限界がある。したがって, 診断方法は, 組織構築を反映した, すなわち構造異型を加味した異常細胞集塊の出現頻度・出現数の把握が必要である。具体的には細胞集塊の

表1 子宮内膜細胞判定表

表1 子宮内膜細胞判定票							
						日付	/ /
カルテ No.		氏名		標本 No.			
年齢	歳	最終月経	年	月	日	~	days (順・不順) 閉経
主訴							
薬剤投与 (有 無)						内膜厚	mm
<b>● 診 断</b>							
◆ 検 体		・ 適	・ 不適	・ 要再検	・ 要生検		
◆ 判 定		- 土 +					
◆ 推定組織像		・ 増殖期	・ 分泌期	・ 萎縮	・ breakdown	・ 増殖症	・ 異型増殖症
		・ 類内膜腺癌 ( ・ 高分化 ・ 低分化 ) ・ その他					
コメント							
<b>● 細胞集塊所見</b>							
異常細胞集塊占有率①		b+c+d(      個)		/ a~d(      個)		_____ %	
異常細胞集塊占有率②		b+c+d+d*(      個)		/ a~d*(      個)		_____ %	
<b>細胞集塊</b>							
a. 土管・シート状	(      )	_____					
b. 拡張・分岐	(      )	_____					
c. 乳頭-管状	(      )	_____					
d. 不整形突出	(      )	_____					
d* 化生性不整形突出	(      )	_____					
間質細胞凝集塊		・ 有 (type 1 , 2 , 1+2 )		・ 無			
* 最大腺腔数		(      ) 個					
* 間質細胞凝集塊		・ 認めず		・ 確認可能		・ 著明	
		(      ) _____					
* 断片化塊		(      ) _____					
<b>● 付 随 所 見</b>							
e. 小集塊異型細胞		・ 有      ・ 無					
		核クロマチン増量 核形不整 核小体 核縁不均等肥厚 核大小不同 重積性 核間距離不均等 最外層核突出					
f. 孤立散在性上皮		・ 著明					
g. 壊死性背景		・ 有      ・ 無					
h. 化生性変化		・ 有 ( ・ 扁平上皮 ・ 好酸性 ・ 線毛 ・ 粘液 ・ morule ・ その他 ) ・ 無					

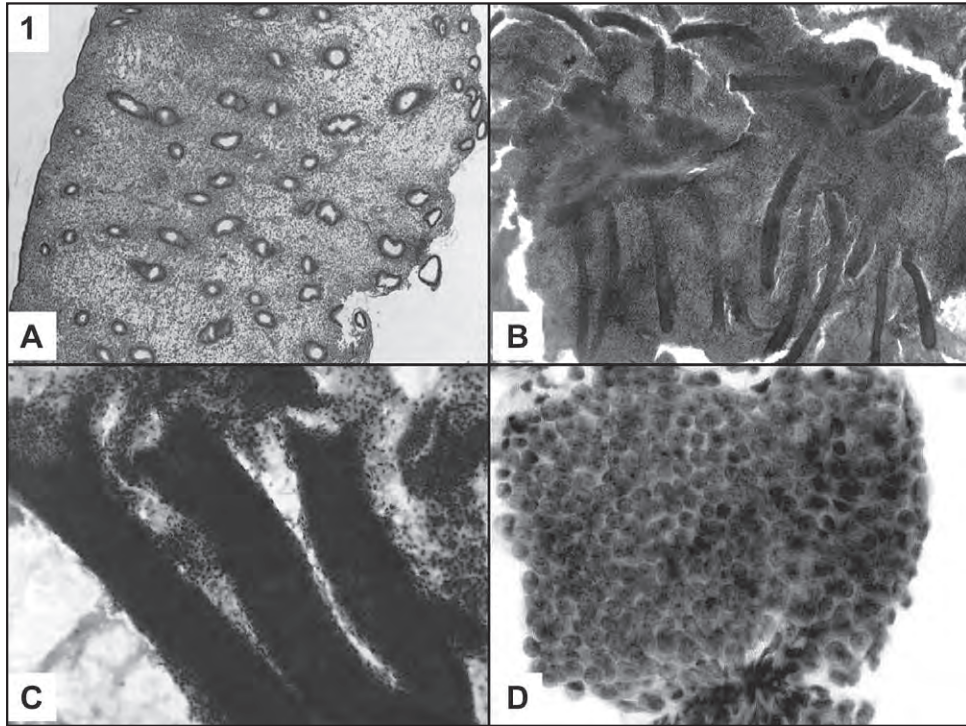


図1 増殖期内膜

- A : 組織像, H & E 染色,  $\times 4$
- B : 組織様大型細胞集塊, Pap 染色,  $\times 4$
- C : 土管状腺管集塊, Pap 染色,  $\times 20$
- D : シート状腺管集塊, Pap 染色,  $\times 40$

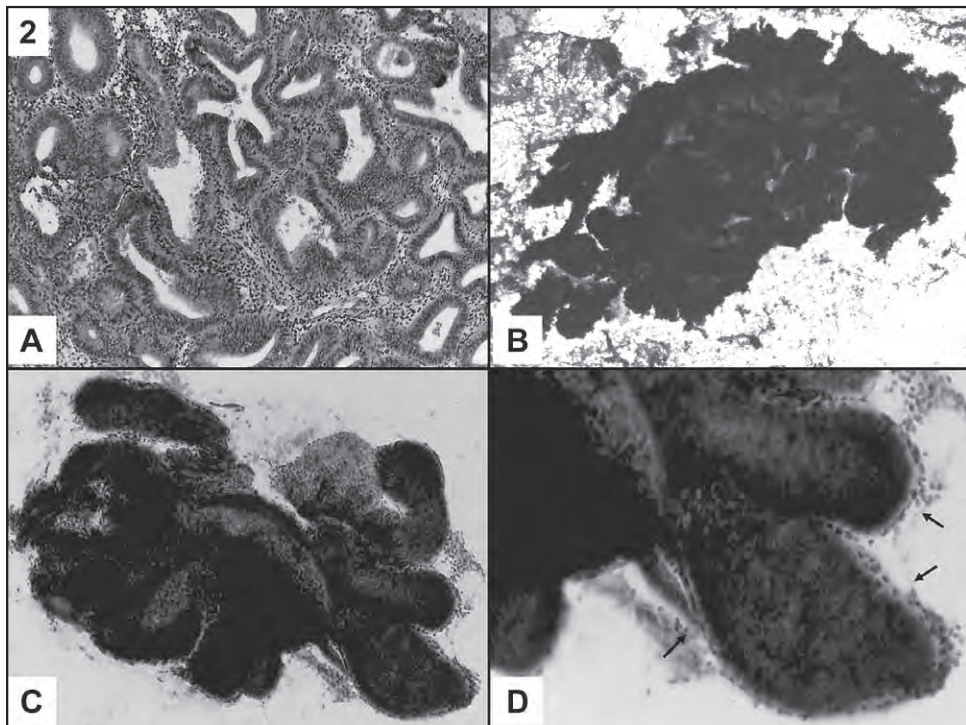


図2 子宮内膜増殖症

- A : 組織像, H & E 染色,  $\times 20$
- B : 腺の拡張・分岐構造を認める組織様大型細胞集塊, Pap 染色,  $\times 10$
- C : 拡張・分岐集塊, Pap 染色,  $\times 20$
- D : 集塊周囲に間質細胞の付着 (矢印) を認める, Pap 染色,  $\times 40$



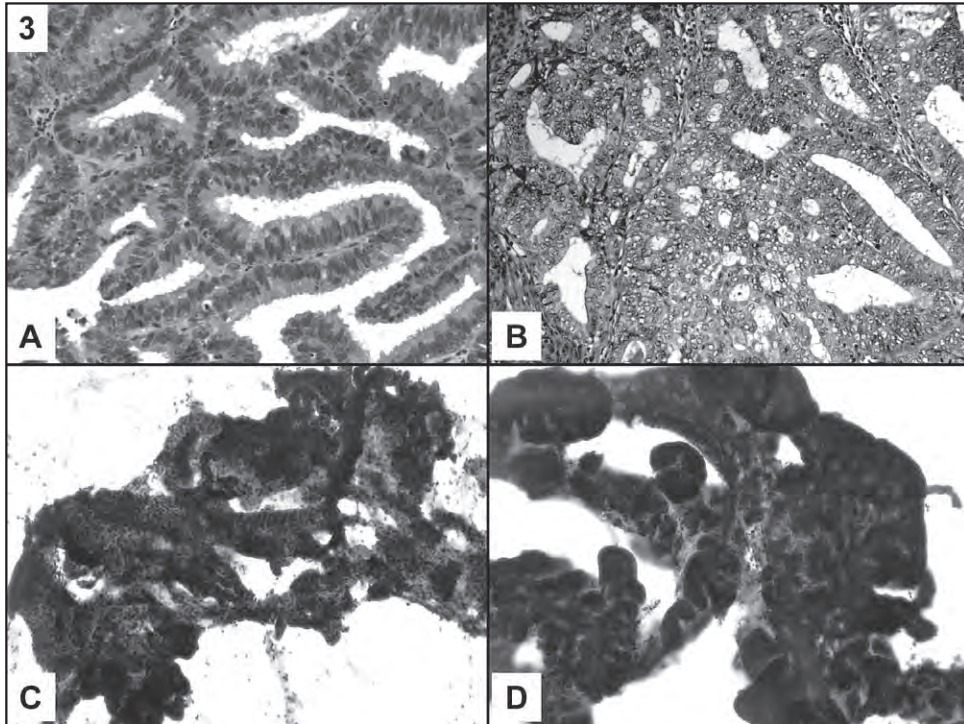


図3 高分化型類内膜腺癌

A : 組織像, H & E 染色,  $\times 40$

B : 組織像, H & E 染色,  $\times 20$

C : 乳頭状増殖を認める組織様大型細胞集塊, Pap 染色,  $\times 10$

D : Back-to-back構造や篩状構造を認める組織様大型細胞集塊, Pap 染色,  $\times 10$

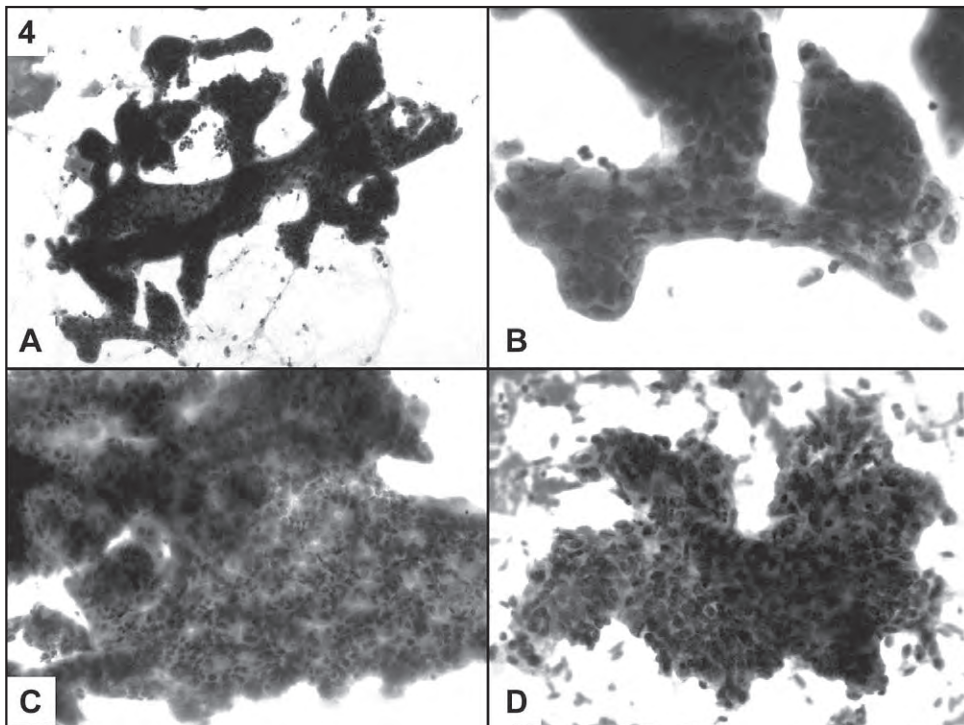


図4 高分化型類内膜腺癌

A : 乳頭状集塊, Pap 染色,  $\times 20$

B : 集塊周囲に間質細胞の付着を認めない, Pap 染色,  $\times 40$

C : 篩状構造が著しい乳頭-管状集塊, Pap 染色,  $\times 20$

D : 不整形突出集塊, Pap 染色,  $\times 40$

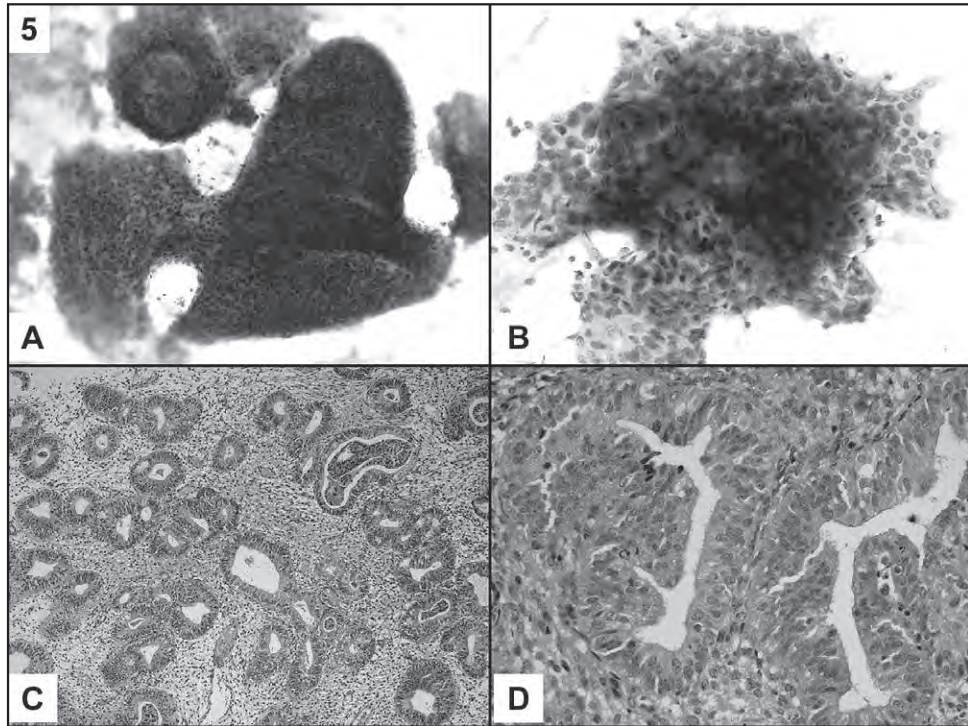


図5 子宮内膜異型増殖症

- A : 組織像, H & E 染色,  $\times 10$
- B : 内腔への突出、核の多層化を示す組織像, H & E 染色,  $\times 40$
- C : 拡張・分岐集塊, Pap 染色,  $\times 20$
- D : 不整形突出集塊, Pap 染色,  $\times 40$

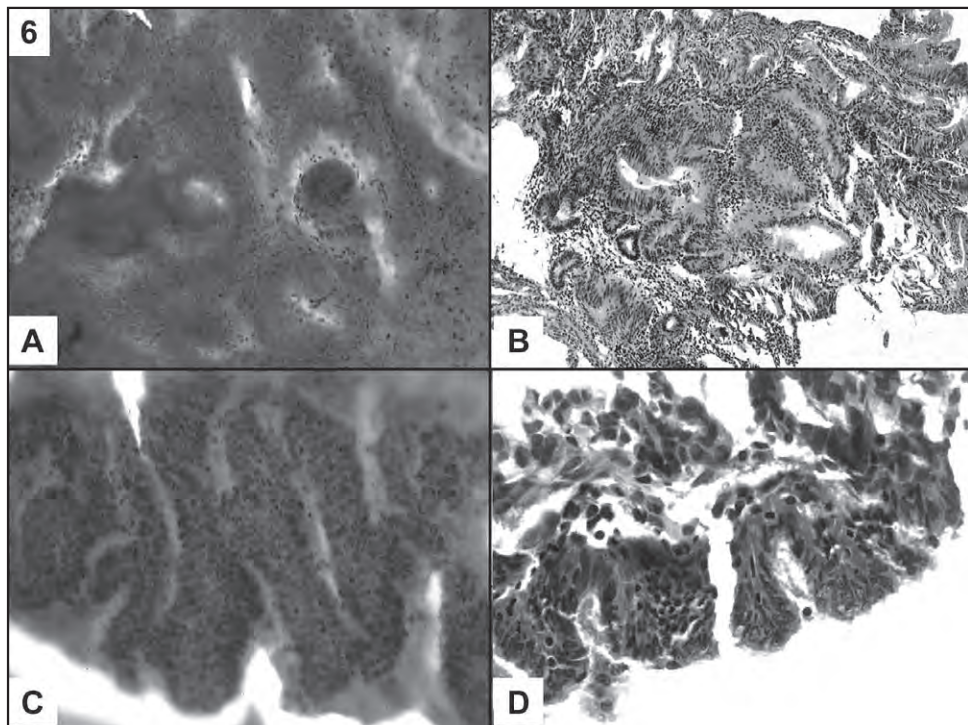


図6 細胞集塊辺縁での間質細胞の付着の有無での組織型の違い

- A : 拡張・分岐集塊, Pap 染色,  $\times 20$
- B : 間質への芽出、分枝状構造を示す子宮内膜増殖症の像, H & E 染色,  $\times 10$
- C : 乳頭-管状集塊, Pap 染色,  $\times 40$
- D : 乳頭-管状構造を示す類内膜腺癌の像, H & E 染色,  $\times 40$

7

A) 腺腔への乳頭状発育



B) 間質への芽出, 分枝状発育

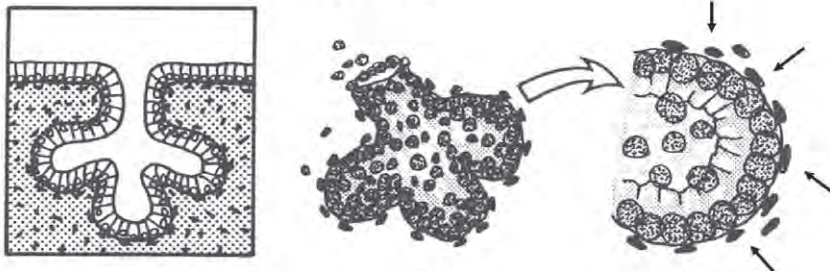


図7 細胞集塊辺縁での間質細胞の付着の有無での組織型の違い

A : 腺腔への乳頭状発育

B : 間質への芽出, 分枝状発育